



## **Stressfremkaldende hjerneaktivitet kan nu undersøges i realtid**

Kristensen, Morten Pilgaard

*Published in:*  
Lægemiddelforskning

*Publication date:*  
2010

*Document version*  
Også kaldet Forlagets PDF

*Citation for published version (APA):*  
Kristensen, M. P. (2010). Stressfremkaldende hjerneaktivitet kan nu undersøges i realtid. *Lægemiddelforskning*, 2010, 40-42.

# Stressfremkaldende hjerneaktivitet kan nu undersøges i realtid

**Kronisk stress kan hæmme indlæringsevnen, svække immunforsvaret, udløse hjerte-kar-sygdomme og fremkalde psykiske lidelser. Trods de potentielt meget alvorlige konsekvenser af stress er de involverede signalbaner i hjernen kun kendt i begrænset omfang. Dyremodeller gør det nu muligt at undersøge mekanismerne i detaljer.**

*Af Morten Pilgaard Kristensen*

Stress er en essentiel fysiologisk reaktion, som tjener til at mobilisere kroppens ressourcer for at imødegå en potentielt skadelig påvirkning. Akut stress sætter os i stand til bedre at klare uventede udfordringer, og stressresponsen kan fremkalde frigørelse af glukose i kroppen, stimulere immunreaktioner og fremme vor øjeblikkelige indlæringsevne. En påvirkning, som kan udløse stress, er ofte kendetegnet ved, at den signalerer, at organismens interne eller eksterne miljø er blevet mindre kontrollerbart eller forudsigeligt. Det kan dreje sig om fysiske forhold som støj eller smerte eller om psykiske belastninger som sorg eller sociale problemer.

Hvis stressresponsen udløses gentagne gange med korte mellemrum over en længere periode, kan reaktionen imidlertid gøre mere skade end gavn. Gentagen stress kan lede til kognitiv hæmning, et svækket immunforsvar, hjerte-kar-sygdomme, søvnforstyrrelser og psykiske lidelser som skizofreni og depression. Til trods for de potentielt meget alvorlige konsekvenser af langvarig stress, er de signalbaner i hjernen, som medierer stress, kun kendt i begrænset omfang. Men det står klart, at det hormonale stressrespons i kroppen udløses af Corticotropin Releasing Hormone (CRH), som frigives fra nerveceller i det paraventriculære nukleus i hjerneområdet hypothalamus.

## **Fra stressor til stress**

Påvirkninger, som udløser stress i os, kaldes stressorer. I dag er det uklart, hvordan hjernen klassificerer forskellige påvirkninger som stressorer. Vi ved, at den udløsende stimulus

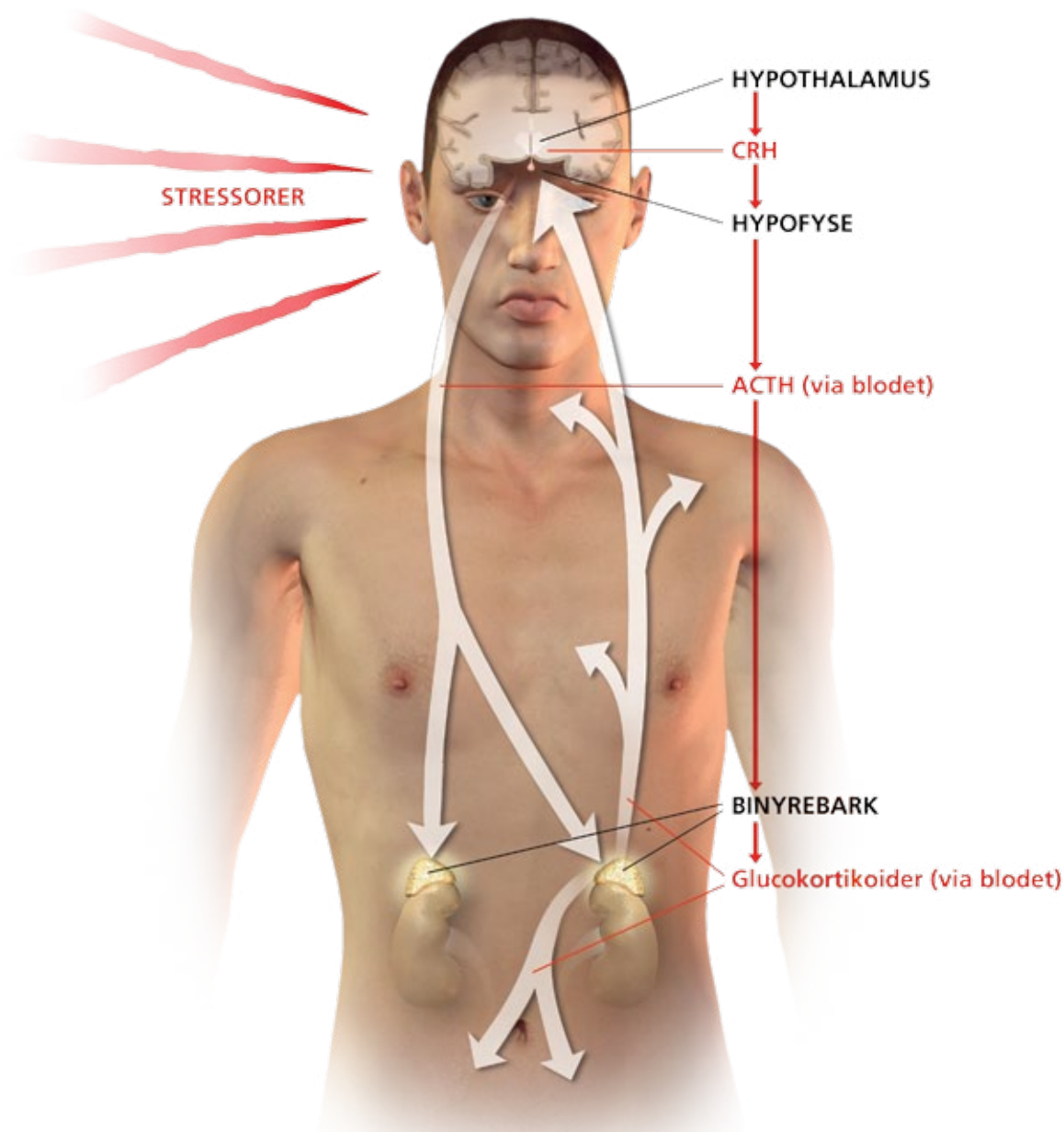
ultimativt må aktivere nerveceller i det paraventriculære nukleus for at kunne iværksætte det hormonale stressrespons. Men vi ved ikke, hvilke signalbaner og neurotransmittere, som er involveret i aktivering af de stressmedierende og CRH-holdige neuroner i det paraventriculære nukleus.

Ligeledes er det uklart, i hvor høj grad disse nerveceller bidrager til den stimulusintegration, som er ansvarlig for at identificere og klassificere en stressor. Aktiveres de samme sæt af neuroner af vidt forskellige typer stressorer som fx støj og sorg? Eller drejer det sig om separate undergrupper af nerveceller? For at besvare sådanne spørgsmål er det nødvendigt at kunne måle nervecellernes aktivitet i de hjerneområder, der medierer stress. Det kan gøres i dyremodeller, mens dyrene sanser stressorer. Forsøgsdyrene skal være ved bevidsthed og veltilpasse, så de – udover den kortvarige eksperimentelle påvirkning – i øvrigt er fri for stress.

Sådanne forsøgssopstillinger og dyremodeller har vi nu til vores rådighed. Det er muligt at måle nerveaktiviteten med såvel elektrofysiologiske som optiske metoder med høj tidsopløsning i fritgående dyr, mens de påvirkes med relevante stressorer. Vi arbejder derfor på at afdække netop de hjerne mekanismer, der medierer stress med udgangspunkt i det paraventriculære nukleus.

## **Fokus på forskellige stressorer**

Vi har tidligere demonstreret aktivering af nerveceller i store områder af det paraventriculære nukleus under kortvarigt akustisk stress i fritgående dyr; stressoren var 90 sekunders støj ved en lydstyrke på 90 dB. Den stressorudløste nerveaktivitet steg umiddelbart markant, men aftog derefter, hvilket er forventeligt i kraft af de mange negative feedbackmekani-



### DEN HORMONALE STRESSRESPONS: AKTIVERING AF HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BINYREBARK-AKSEN

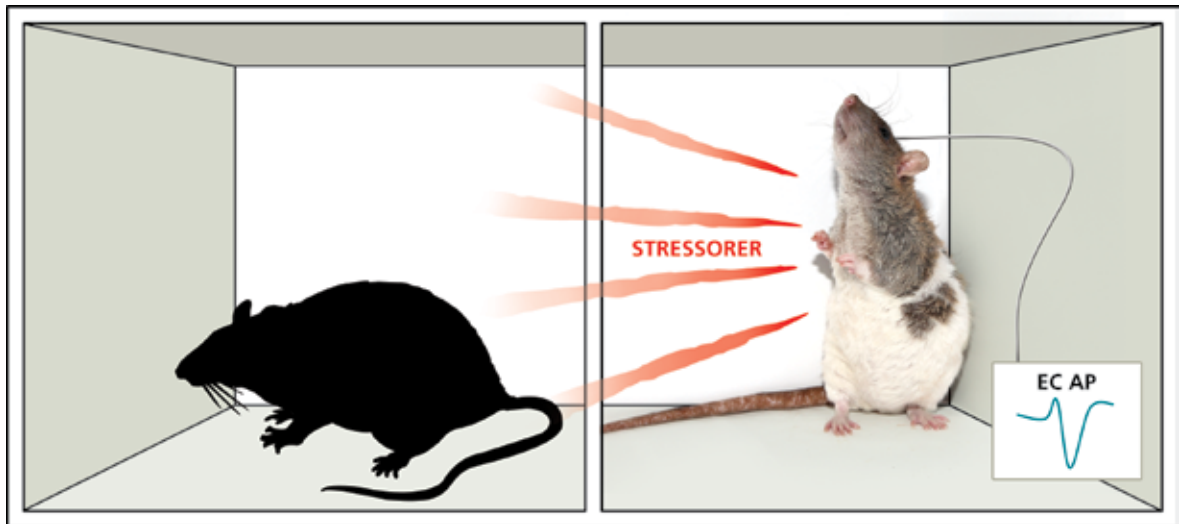
Corticotropin Releasing Hormone (CHR) udløser det hormonale stressrespons i kroppen. CHR produceres af nerveceller i det paraventrikulære nukleus i hypothalamus, hvorfra det frigives og transporteres i specielle blodårer til hypofysen. I hypofysen bindes CRH til receptorer på endokrine celler, som frigiver signalstoffet AdrenoCorticoTropic Hormone (ACTH) i blodcirkulationen. Dette hormon transporteres i blodet til binyrebarken, hvor det udløser frigivelse af glucokortikoider.

Disse steroide hormoner kan binde til receptorer på mange

celler i kroppen og herefter blive optaget i cellerne, hvor glucokortikoiderne kan påvirke et væld af mekanismer, som har betydning for bl.a. cellernes overlevelse, stofskiftet og immunforsvaret.

Ved akut aktivering tjener disse mekanismer til at mobilisere organismens fysiologiske og adfærdsmæssige reaktioner, så vi bedre kan klare umiddelbare udfordringer.

Langtidseksponering som følge af gentagen stress fører imidlertid til forhøjede niveauer af glucokortikoider, og det kan medføre alvorlige sygdomstilstande.



### DYREMODELLER

Når nerveceller kommunikerer, udsender cellerne sekvenser af kortvarige elektriske udladninger, kaldet aktionspotentialer (AP), som kan ledes langs en nervecelle og udløse frigivelse af signalstoffer eller hormoner fra dens terminaler.

Vi kan måle sådanne elektriske signaler i fritgående forsøgsdyr ved at implantere elektroder i udvalgte grupper af nerveceller. Elektroderne kan implanteres permanent, og signalerne måles kontinuert via denne extracellulære (EC) afledning. I hanrotter som dyremodel vil vi nu benytte denne metode til at registrere ændringer i signalmønstret i neuronerne i det paraventrikulære nukleus i hypothalamus, mens rotterne påvirkes med kortvarige stressorer.

Stressorerne er dels fysiske som støj og æterbedøvelse, dels sociale og psykogene som lugt af rovdyrurin, en dominant hanrotte eller en hunrotte i brunst, som ikke kan nås. På den måde kan vi undersøge, om nervecellernes aktiveringsmønstre er afhængigt af typen af stressorer.

Alternativt kan de elektriske signaler måles indirekte ved hjælp af optiske metoder. Aktive nerveceller svulmer nemlig op, og det ændrer deres optiske egenskaber. I stedet for elektroder kan man derfor implantere en sonde, hvorigennem man optisk kan måle aktivitetsændringer over et større område af nervevævet i fritgående dyr.

nismer, som regulerer aktiviteten i hypofyse-binyrebark-aksen. Cellerne i det paraventrikulære nukleus udviser lignende ændringer i aktivitetsniveauet under forandringer i søvn/vågenstadier. Dette er interessant set i lyset af de væsentlige gensidige vekselvirkninger, som eksisterer mellem søvn og stress. Stresshormoner kan således hæmme søvn.

Vort næste skridt bliver at måle i en rottemodel, om den stressfremkaldte elektriske nerveaktivitet i det paraventrikulære nukleus er afhængig af, hvilken type stressor dyret oplever. Vi undersøger her effekten af gentagen påvirkning med forskellige stressorer såsom støj og rovdryrlugt.

Endvidere kan vi teste, hvilke signalstoffer og receptorsystemer, der regulerer nerveaktiviteten i det paraventrikulære nukleus. Det gør vi ved hjælp af agonister og antagonist; dvs. stoffer, som henholdsvis aktiverer eller blokerer et udvalgt receptorsystem. Sådanne neurofarmakologiske undersøgelser er vigtige i forbindelse med udvikling af lægemidler, som kan blokere skadelige stressreaktioner på et tidligt tidspunkt i processen snarere end at foretage symptombehandling af de negative konsekvenser af stress.

Vi har nyligt set, at stimulering af såvel nikotinreceptorer

som CRH-receptorer udløser aktivering af neuroner i det paraventrikulære nukleus. CRH kan dermed bidrage til feedback-regulering af det hormonale stressrespons, fordi CRH kan påvirke aktiviteten i forskellige typer celler i det paraventrikulære nukleus og derigennem nedregulere aktiveringen af hypofysen og binyrebarken. Tilsammen udgør cellegrupper, som modtager input fra begge disse neurotransmittersystemer, et potentielt center for samspil mellem separate mekanismer og signalbaner, der hver især kan modulere stressrespons. Nogle eksempler herpå kunne være CRH-medierede feedbackmekanismer og angstreaktioner samt stressfremkaldt søvnløshed.

Vi har nu mulighed for at foretage funktionel afprøvning af disse hypoteser via dyreforsøg i laboratoriet, hvor vi i detaljer kan afdække de stressmedierende signalbaner i hjernen via elektrofysiologiske målinger i fritgående dyr. Dette vil være nyttigt med henblik på at identificere potentielle mål for en tidlig medicinsk behandling af vedvarende stress – inden stressresponsen medfører alvorlige skader.

Ph.d. Morten Pilgaard Kristensen er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi

